

**Zur Klinik und Pathogenese
der Keratomalazie und der nekrotisierenden Skleritiden
im Rahmen der chronischen Polyarthrits und der
sogenannten Kollagenosen**

von

Jörg Rainer Klitzsch

aus

Bayreuth

1969 № 133

Aus der Augenklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. E. Schreck

**Zur Klinik und Pathogenese
der Keratomalazie und der nekrotisierenden Skleritiden
im Rahmen der chronischen Polyarthrit und der
sogenannten Kollagenosen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Jörg Rainer Klitzsch

aus

Bayreuth

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen - Nürnberg.



Dekan: Prof. Dr. med. A. Kröncke

Referent: Priv. Doz. Dr. med. J. Wollensak

Koreferent: Prof. Dr. med. E. Schreck

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Februar 1969

Meinen Eltern in Dankbarkeit
gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Eigene Beobachtungen	3
Serologische Nachweismethoden	19
1.) Nachweis des akuten rheumatischen Fiebers durch Streptokokkenanti- körper	19
2.) Nachweisreaktionen für die primär chronische Polyarthrititis	21
3.) Nachweisreaktionen bei Kollagenosen	27
4.) Allgemeine, unspezifische Reaktionen	29
Diskussion	30
Zusammenfassung	39
Literaturverzeichnis	40

E i n l e i t u n g

Seit der klassischen Arbeit von SCHLODTMANN (1897) über die "sulzige Infiltration der Conjunktiva und der Sklera" erregten entzündliche Erkrankungen der Sklera und der Episklera das Interesse der Augenärzte. Es handelte sich zwar um sehr seltene Krankheitsbilder, die aber durch einen unterschiedlichen klinischen Verlauf, ein vielgestaltiges histopathologisches Bild und die fast durchweg schlechte Prognose auffielen.

Von v. SZILLY (1926) stammt die Beschreibung der "Sklero-Perikeratitis progressiva", eine Bezeichnung, die auf die Mitbeteiligung der Hornhaut am Krankheitsgeschehen hinweisen soll.

Die "maligne Skleritis" von v. HIPPEL (1926, 1921) meint das gleiche Krankheitsbild unter besonderer Betonung der schlechten Prognose. DERBY und VERHOEFF (1915) gaben einer gleichartigen, allerdings im vorderen Bulbusbereich lokalisierten Skleritis die histopathologisch kennzeichnende Benennung "Massives Granulom der Sklera".

Von VAN DER HOEVE (1913, 1934) kam die Beschreibung der "Skleromalacia perforans" hinzu. ROCHAT (1933) bezeichnete die gleiche Erkrankung als "Skleritis necroticans". Ein der Skleromalazie engverwandtes Krankheitsbild führten VERHOEFF und KING (1938) unter der Bezeichnung "Necroskleritis nodosa excavans" ein. FRANCESCHETTI und BISCHLER (1950) haben dafür in ihrer grundlegenden Einteilung der nekrotisierenden Skleritiden und ihrer Abgrenzung untereinander den sprachlich besseren Ausdruck

"Skleritis nodulosa necroticans" vorgeschlagen.

Die grundsätzliche Gemeinsamkeit der genannten Skleritiden bezüglich grobmorphologischer Merkmale, Vergleichbarkeit der pathohistologischen Befunde und Häufung rheumatischer Erkrankungen in der Vorgeschichte, haben GÄRTNER (1959) zu seiner rein morphologischen Einteilung veranlaßt. Unter dem Oberbegriff "unspezifische granulomatöse Skleritiden" werden vier Krankheitsbilder zusammengefaßt:

- a) Der episkleritische Buckel
- b) Das Massive Granulom der Sklera
- c) Die Skleromalacia perforans
- d) Die Skleritis nodulosa necroticans.

Die "Keratomalacia perforans", eine äußerst seltene Erkrankung, muß schon wegen des gemeinsamen Grundgewebes von Cornea und Sklera mit bei diesen Krankheitsbildern eingeordnet werden. Ihre Ätiologie ist ebenfalls nicht geklärt. Auch hier fallen rheumatische Krankheitsprozesse in der Vorgeschichte auf. Seit 1949 sind unseres Wissens nur die beiden Fälle von BONAVALONTÁ (1957) und OSTRIKKER et al. (1955) bekannt geworden. BONAVALONTÁ diskutiert eine Zugehörigkeit zum Chauffard-Still-Syndrom oder zum Feltz-Syndrom. Bei OSTRIKKER hingegen ist das Vorliegen eines Feltz-Syndrom gesichert. Zusätzlich war hierbei die Keratomalazie noch mit einer Skleritis nodulosa necroticans vergesellschaftet.

Im allgemeinen werden heute diese Augenerkrankungen in einen ursächlichen Zusammenhang mit der chronischen Poly-

arthritis oder den sogenannten Kollagenosen gebracht. Diese Verbindungen können sehr eindeutig sein. Aber wenn sich der vermutlich zugrundeliegende rheumatoide Krankheitsprozeß klinisch nicht sicher fassen läßt, kann versucht werden, durch gezielte Anwendung der verschiedenen Nachweisverfahren der Rheumaserologie die Diagnostik weiterzubringen. Hierzu im weiteren Verlauf eine Zusammenfassung der wichtigsten serologischen Nachweisreaktionen und deren Aussagekraft. So kamen an der Universitäts-Augenklinik Erlangen in den letzten 10 Jahren fünf Patienten aus diesem Krankheitsgebiet zur Beobachtung.

E i g e n e B e o b a c h t u n g e n

1. Pat. M. Maria, geb. 8.9.1906, Krankenblatt-Nr. 1883/64, stat. Aufenthalt vom 14.4. bis 15.5.1964.

Anamnese:

1949 Strumektomie. Seit Jahren wegen chronischer Polyarthritis und Ulcera cruris in ärztlicher Behandlung. Vor einigen Jahren Tonsillektomie. In den letzten 8 Jahren habe sie mehrfach geschwürige Entzündungen der Hornhaut beider Augen gehabt, besonders rechts. Drei Wochen vor der Aufnahme erneute Entzündung des rechten Auges. Einweisung wegen Spontanperforation der Hornhaut rechts.

Aufnahmebefund:

Visus: rechts: Lichtschein, intakte Projektion.

links: $5/35-2,5 = 5/5$ p; $+0,5 = Nd$ I/33 cm.

Rechtes Auge: Ödematöse Schwellung der Lider und mäßige

gemischte Injektion der Bindehaut. Hornhautsensibilität herabgesetzt. Gerontoxon. Vom Limbus aus 2 mm breite, spiegelnde Randzone mit oberflächlich einsprossenden Gefäßen. Dicke der Hornhaut im Randbereich normal. Zentral verdünnte Randscheibe von 9 über 12 nach 3 Uhr scharf abgesetzt. Von 3 über 6 nach 9 Uhr halbmondförmige, epithelentblöste, unregelmäßig oberflächenkonturierte und leicht vorgewölbte Schicht von stark reduzierter Dicke. Keine Perforation mehr erkennbar. Vorderkammer noch abgeflacht, soweit beurteilbar klar. Die Iris ist braun gefärbt und die Stromastruktur verstrichen.

Linkes Auge: Die sonst klar spiegelnde Hornhaut zeigt in der Randzone schmale, längliche Parenchymtrübungen mit Unterbrechungen in der ganzen Zirkumferenz. Die Sensibilität ist herabgesetzt. Die Vorderkammer ist normal tief und klar. Die Stromastruktur der Iris ist verstrichen. Die Linse zeigt eine leichte Kerntörung, Altersrelief. Im Glaskörper grobe, flottierende Trübungen. Am Hintergrund vereinzelte Kreuzungsphänomene und Vergrößerungen der Maculastruktur, Papille regelrecht.

Durchuntersuchung: BKS 79/88, RR 115/85, Urin auf Eiweiß und Zucker negativ, WaR mit allen Nebenreaktionen negativ.

Behandlung:

Lokal Glucosolmid-Augensalbe, Paraffin-Augentropfen, Terracortril und leichter Druckverband führten zur Abheilung des Hornhautdefektes. Im Zentrum bleibt die

Parenchymdicke vermindert. Zarte Trübung aller Parenchymschichten und unregelmäßige Wölbung der Oberfläche. Auf Anraten der Medizinischen Poliklinik oral Decortin mit einer Anfangsdosis von 50 mg und dann allmählichem, schrittweisen Ausschleichen.

2. Pat. D. Mina, geb. 1.12.1910, Krankenblatt-Nr. 4892/65, stat. Aufenthalt vom 6.9. bis 20.10.1965.

Anamnese:

Seit 1941 Herzbeschwerden (Herzstechen und -klopfen), seit 1944 eine chronische Polyarthrititis und nach dem 32. Lebensjahr auf beiden Augen wegen ständiger Augenentzündungen verminderte Sehschärfe.

Aufnahmebefund:

Visus: rechts: Fingerzählen in 30 cm

links: 5/50 Gl. b. n.

Rechtes Auge: Gemischte Injektion der Bindehaut. Hornhautsensibilität regelrecht. Von 7 bis 11 Uhr fast bis parazentral ein hufeisenförmiges Ulcus, das ca. $\frac{2}{3}$ der Hornhaut zerstört. Die übrige Hornhaut ist von tiefen, unscharf begrenzten, dichten Narben wechselnder Größe durchsetzt. Umschriebene fluoresceinpositive Stellen. Vordere Synechie der Iris bei 5 Uhr. Verdünnung und Trübung der Cornea an dieser Stelle (Leucoma adhaerens).

Linkes Auge: Ebenfalls gemischte Injektion der Bindehaut. Hornhautsensibilität regelrecht. Die Cornea ist von multiplen, unscharf begrenzten, dichten Maculae durchsetzt.

Mehrere fluorescesinpositive Stellen. Vordere Synechie der Iris bei 9 Uhr (*Leucoma adhaerens*).

Durchuntersuchung:

BKS 115/127, RR 140/85, WaR mit allen Nebenreaktionen negativ, Urin auf Eiweiß und Zucker negativ.

Behandlung:

Trotz intensivster Lokalbehandlung mit Terracortril, Ultracortenol, gelber Salbe und Zinktropfen kam es am 11.9. zur Spontanperforation des Geschwürs am rechten Auge, deshalb plastische Deckung. Beginn einer Allgemeinbehandlung mit Irgapyrin, BVK, Rovigon und Calcipot. Am 24.9. zeigte sich am linken Auge ein temporal-peripher liegendes, hufeisenförmiges Ulcus auf der Hornhaut. Am 25.9. Kauterisation und plastische Deckung des Geschwürs. Nach weiteren Deckungen am 2.10. und 5. 10. narbige Verheilung der Perforationsstelle.

Entlassungsbefund:

Visus: rechts: 5/25 p + 1,5 subj. besser

links: 5/25 p + 1,25 subj. besser.

Rechtes Auge: In der Hornhaut zirkulär vom Limbus her einsprossende Gefäße. Temporal die sich allmählich retrahierende Bindehautdeckung der gut ausgeheilten Ulcusnarbe. Erhebliche Verdünnung des Parenchyms. Zartere Trübungen fleckförmig auch auf der übrigen Hornhaut, besonders zentral.

Linkes Auge: Auch hier vom Limbus in die Hornhaut einspriessende, oberflächliche Gefäße. Temporal von 12 bis 3 Uhr reichende und dort gut verankerte Bindehaut-

schürze. Über die Cornea verteilen sich dichte, weißliche, fleckartige Trübungen und ihre Oberfläche erscheint unregelmässig gewölbt. An der alten Perforationsstelle bei 3 Uhr starke Verdünnung des Parenchyms.

Die letzte Nachschau am 25.11.1967 ergab noch eine pünktchenweise Anfärbbarkeit der Hornhaut und eine starke Verminderung der fadenförmigen Sekretbildung.

Visus: rechts: 2,5/35 Gl. b. n.

links: 5/35 Gl. b. n.

3. Pat. Sch. Franz, geb. 7.4.1911, Krankenblatt-Nr. 993/58, stat. Aufenthalt vom 2.6. bis 14.6.1958.

Anamnese:

Seit 10 Jahren rasch fortschreitende chronische Polyarthrit, die zu weitgehender Versteifung fast aller Gelenke geführt hat. Keine früheren Augenkrankheiten. Vor 2 Jahren Verordnung einer Lesebrille. Seit Weihnachten 1957 häufig Kopfschmerzen. Im Februar 1958 Fremdkörpergefühl über dem linken Auge.

Aufnahmebefund:

Visus: rechts: 5/4 p + 0,5 abgel.; + 1,25 = Nd I/40-23 cm

links: 5/10 p + 0,5 = 5/7,5; + 3,5 = Nd I/40-33 cm.

Rechtes Auge: In allen Abschnitten regelrecht.

Linkes Auge: Es findet sich bei 12 Uhr, etwa 8 mm vom Limbus entfernt, ein linsengroßer, schwarz gefärbter Tumor bei auffallend reizloser Conjunctiva. Die vorderen Abschnitte sonst regelrecht. Beim Spiegeln des Augenhinter-

grundes findet sich die Papille leicht hyperämisch; oranahe bei 12 bis 2 Uhr buckelige, grau-braune Vorwölbung, bei diaskleraler Durchleuchtung hier geringe Verschattung oben. Am 6.6.1958 Enukeleation des linken Auges wegen Tumorverdacht.

Histologischer Befund:

Cornea: Die Hornhaut zeigt in allen Abschnitten bis auf eine umschriebene Gefäßeinsprossung einen normalen Befund.

Sklera: Knötchenförmiges Granulom mit zentraler fibrinoider Verquellung bzw. fibrinoider Nekrose und Kerntrümmern.

Nach außen angrenzende, palisadenartig angeordnete Bindegewebszellen, vorwiegend vom nacktkernigen Retikulumzelltyp. Dazwischen locker eingestreut dunkelkernige, histiozytäre Elemente, einzelne hiervon mit mehreren verklumpten Kernen. In der äußeren Peripherie des Granuloms mitunter ein schwacher Lymphozytensaum. Neben diesen umschriebenen Granulomen auch bandförmige Nekrosen mit gleichartiger Zellbegrenzung. Die Sklera ist lochartig ausgestanzt.

Vorderkammer: Die Vorderkammer ist mit Exsudat angefüllt und enthält stellenweise Blut- und Bindegewebszellen.

Chorioidea: Die Aderhautgefäße zeigen eine plasmazellulär-lymphozytäre, perivaskuläre Infiltration.

Retina: Subretinales Exsudat.

Opticus: Der Sehnerv ist von entzündlichen Erscheinungen frei.

4. Pat. T. Anna, geb. 24.5.1911, Krankenblatt-Nr. 108/65, stat. Aufenthalt vom 7.1. bis 11.3.1965.

Anamnese:

Vor 20 Jahren "Rheumatismus" in den Armen. 1962 Nabelbruchoperation, 1964 Traktorunfall mit Verletzung des rechten Unterschenkels. Augen seien immer gesund gewesen. Seit Mitte Oktober bestünden "rote Augen" und wechselnde Schmerzen. Wegen der Augenbeschwerden und eigenartiger Pigmentierungen am rechten Unterschenkel 10-wöchiger Krankenhausaufenthalt. Da sich die dort festgestellte Skleritis rechts und Skleritis mit Iridocyclitis und Hornhautulcera links nicht besserten, erfolgte Überweisung in die Universitäts-Augenklinik Erlangen. Es wurde der Verdacht einer rheumatoiden Entzündung geäußert. Mitgeteilte Laborbefunde: BKS 108/135, Latex-Test und C-reaktives Protein (CRP) positiv, ASL 1:250, WaR negativ, Elektrophorese: Alpha 2- und Gammaglobulinvermehrung.

Aufnahmebefund:

Visus: rechts: $5/25 \text{ p} - 1,0 \text{ cc} - 0,5/90^{\circ} = 5/7,5 + 1,0$
cyl idem Nd I-II/40-25 cm

links: 2,5/35 Gl. b. n.; kein Niden.

Rechtes Auge: Diffuse Skleritis, besonders ausgeprägt nasal. Hornhautsensibilität regelrecht. An der unteren Circumferenz limbusnahe kleine, weißliche fleckförmige Trübungen. Sonst klar und spiegelnd. Übrige Abschnitte regelrecht, nur in der Linsenperipherie weißfleckige Trübungen.

Linkes Auge: Dusterrote Verfärbung der Skleren. Hornhautsensibilität nahezu aufgehoben. Infiltrationen der Cornea am Limbus entlang von 3 bis 7 und von 8 bis 9 Uhr. Ausgedehnte speckige Präcipitate auf der Rückfläche. Zirkulierende Zellen in der Vorderkammer, Tyndall stark positiv. Erhebliche zellige Infiltration des Glaskörpers, so daß der Augenhintergrund nicht sicher zu beurteilen ist. In der unteren Hälfte läßt sich eben eine seröse Amotio erkennen.

Durchuntersuchung:

BKS 85/105, WaR mit Nebenreaktionen negativ, Urin auf Eiweiß und Zucker negativ.

Behandlung:

Unter lokaler Scopolamin- und Cortisongabe und oraler Verabreichung von Antibiotika Abheilung der Hornhautinfiltrate am linken Auge. Vom 5.2. bis 15.2.1965 wurde eine konventionelle Halbtiefentherapie mit 5 mal 30 R bei 120 KV versucht, dennoch ständige Verschlechterung des Sehvermögens bis zur Entlassung. Eine tuberkulostatische Therapie blieb ebenfalls erfolglos. Wegen erheblicher Tachykardie und Atemnot mehrmalige Untersuchungen in der Medizinischen Poliklinik Erlangen. Die Vermutung einer rheumatischen Erkrankung wurde dort bestätigt. Starker Verdacht auf Myokarditis, für eine Perikarditis im EKG keine Anzeichen. Laborbefunde: ASL ca. 300 TE, Latex-Test 1:40, CRP und antinukleäre Faktoren negativ, WaR

negativ, Blut auf LE-Zellen negativ. Das Weltmannband ist auf das vierte Röhrchen verkürzt, was als Zeichen eines entzündlichen Geschehens und der nekrotischen Prozesse am Auge gedeutet wird. Blutbild bis auf eine Lymphozytose von 38 % normal, Rest-N normal.

Verlauf:

Visus: rechts: 1/35 Gl. b. n.

links: Lichtschein, defekte Projektion.

Am 12.3. Überweisung zur Klärung der Grundkrankheit und Behandlung des Herzens in das Waldkrankenhaus Erlangen. Verdacht auf Myokarditis wurde bestätigt. Die Untersuchung des Blutes ergab: BKS 41/90, mäßige Anämie, geringe Eosinophilie (8 %) und 4700 Leukozyten. Weiter bestanden eine Hypalbuminämie und leicht pathologische Serumlabilitätsproben (Latex positiv, ASL-Titer 300 TE), Blutkulturen, CRP und LE-Zellen im Blut negativ. Diese Werte und der Verlauf sprechen für eine rheumatische Genese. Unter die bekannten rheumatischen Formenbilder konnte die Erkrankung nicht eingereiht werden. Unter höchsten Cortison- und Antibiotikagaben geringe Besserung des Allgemeinzustandes, aber fast völlige Erblindung auf beiden Augen.

20.7.1965 Entlassung nach Hause.

14.11.1965 erneute Einweisung in die Medizinische Poliklinik der Universität Erlangen. Die hier gestellte Diagnose lautete: Kollagenose mit Zustand nach rheuma-

tischer Endomyokarditis, Aorteninsuffizienz Schweregrad II, totaler av-Block mit Adam-Stoke'schen Anfällen. Eine nochmalige, gründliche Untersuchung stellte die Indikation zur Schrittmacherimplantation.

17.11.1965 Implantation eines frequenzstarren Schrittmachers, (Chirurgische Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg). Anschließend Verlegung auf die Abteilung für Klinische Immunologie der Medizinischen Klinik zur endgültigen Klärung der Diagnose: Kollagenenerkrankung.

Aufgrund der ersten Ergebnisse serologischer Untersuchungen konnte eine Kollagenose weitgehend ausgeschlossen werden (Latex, LE-Latex und CRP negativ). Die Immunelektrophorese ergab ein insgesamt hypoproteinämisches Bild mit Verdacht auf ein beginnendes Antikörper-Mangelsyndrom. Andere pathologische Befunde wie BKS-Beschleunigung (50/70), Anämie (Hb 8,8 %, Ery. 3,14 Mill., Hb_E 28 pg) und eine Leukozytose von 12650 zeigen eventuell eine subakute Entzündungsreaktion im Sinne einer Endokarditis auf.

Bei klinisch gebessertem Allgemeinzustand setzt am 14.12. ein bedrohlicher Zustand mit Atemnot, Angstzuständen, Zyanose und beginnendem Lungenödem ein.

15.12.1965 Exitus letalis im Lungenödem bei akutem Kreislaufversagen.

Sektionsbefund:

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (668/65) des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. med. E. Müller). Die Obduktion fand 20 Stunden post mortem statt:

Fibrose der Aortenklappe mit hochgradiger Verkürzung der Taschen und ausgeprägter Klappeninsuffizienz (Zahn'sche Insuffizienzzeichen), möglicherweise als Ausdruck einer abgelaufenen, atypischen Endokarditis Libmann-Sacks bei Kollagenose. Hochgradige Hypertrophie der linken Herzkammer, geringere der rechten Kammer (Herzgewicht 820 g). Das Epikard ist deutlich fibrosiert. Pleuraerguß beiderseits (1 Liter) mit ausgedehnten indurierten Atelektasen des Lungenparenchyms. Chronische Stauungsleber (Muskatnußleber). Tubuläre Verfettung der Nieren.

Nebenbefunde:

Zustand nach Operation einer Nabelhernie mit erneutem Rezidiv. Rechte Tonsille ca. bohngroß mit eitrigem Abszeß. Haselnußgroßes Myom auf der Vorderfläche des Uterus.

Histologische Befunde:

Lunge: Chronische Blutstauung, sekundäre Pulmonalsklerose, ausgedehnte Kollapsinduration, Alveolarzellverfettung.

Herz: o.B.

Leber: Von Läppchenzentrum zu Läppchenzentrum blutüberfüllte Stauungsstraßen, chronische Stauungsleber.

Skelettmuskel: p.B.

Haut, Synovia, Lymphknoten: o.B.

Histologie der Bulbi:

Rechtes Auge:

Bulbus kollabiert und geschrumpft, Phthisis bulbi.

Conjunktiva: Diffuse, leukozytäre Infiltration der Bindehaut und des darunterliegenden Gewebes.

Cornea: In den oberen $2/3$ der Hornhaut findet sich eine Epidermisierung und die Descemet'sche Membran ist stark gefältelt. Die Vorderkammer ist praktisch aufgehoben.

Ziliarkörper: Der Ziliarkörper wird von einem Granulom, das die Irisbasis mit einschließt, fast völlig eingenommen. Dieses Granulom ist von umschriebenen Nekrosen mit Kerntrümmern durchsetzt und von Leukozyten abgegrenzt und von Retikulumzellen, Histiozyten und Fibroblasten umgeben. In den Randzonen mehrkernige Riesenzellen.

Sklera: Etwa im Bereich des Ziliarkörpers ist die Sklera oedematös aufgequollen und die Faserstruktur völlig verwaschen. Dazwischen zeigen sich Aufhellungen in den verklumpten Faserzügen mit dem vollen Bild der fibrinoiden Verquellung. In der darüber liegenden Episklera erscheinen von breiten Lymphozytenmänteln umgebene Kapillaren.

Chorioidea: Vermehrte Blutfüllung bei Sklerosierung, vorwiegend der Choriocapillaris.

Glaskörper: Der Glaskörper ist homogen mit Blut gefüllt.

Retina: Die Netzhaut ist total abgelöst und die Struktur teilweise gliös umgewandelt.

Opticus: Der Sehnerv ist gering entzündlich infiltriert.

Linkes Auge:

Geschrumpfter Bulbus (Phthisis bulbi). Im Gegensatz zum rechten Auge ist hier der Ziliarkörper kaum betroffen, von der Linse nur noch die Linsenkapsel aufgeknäuelte erkennbar. Im Bereich der hinteren Sklera finden sich landkartenartig begrenzte Nekrosen, von Leukozyten und Kerntrümmern durchsetzt.

Am Nekrosenrand zeigen sich mesenchymale Proliferationen, teils bandartig sich durchflechtend, teils knötchenförmig. Vorherrschend sind bläschenförmige Retikulumzellen neben Histiozyten und Fibroblasten. Mehrkernige Riesenzellen mit verklumpten Kernen und unscharf konturierten Cytoplasmen werden gesehen. In der äußeren Zone liegen herdförmige Lymphozyteninfiltrate zwischen Bündeln quergestreifter Muskulatur. In anderen Abschnitten fibrinoide Verquellungszonen mit einem schmalen, zellreichen Randsaum vornehmlich lymphoider Zellen. Aus Serienschnitten geht hervor, daß dieselben Veränderungen auch in dem Bereich der Aderhaut erkennbar sind, der dem orbitalen Anteil des Granuloms benachbart ist.

5. Pat. K. Anna, geb. 20.9.1907, ambulante und konsiliarische Betreuung in unregelmässigen Abständen vom 19.12.1963 bis heute. Stationärer Aufenthalt vom 16.12.1963 bis 26.1.1964 in der Universitäts-Frauenklinik und vom 27.1. bis 24.3.1964 in der Universitäts-Hautklinik Erlangen.

Anamnese:

Außer Masern keine Kinderkrankheiten. 1950 Nephrektomie rechts bei Stein; 1955 Appendektomie. Seit August 1962 beim Augenarzt, der rechts eine Episkleritis feststellte. "Rheumatismus" an verschiedenen großen Gelenken. Trotz Tomanol, Tanderil, Ultracortenol-Salbe und Kurzwellen-Bestrahlung keine wesentliche Besserung.

Im Oktober 1962 Sanierung des Gebisses. Weiterhin stark

wechselnder Verlauf der Entzündung mit zeitweiliger Buckelbildung. Im Januar 1963 neuer rheumatischer Schub in den großen Gelenken. Im Februar diffuse Skleritis auch am linken Auge. Mit obiger Therapie zwischenzeitliche Besserung an beiden Augen; nach Absetzen erneutes Auf-flackern der Befunde. Mitte November bildete sich an der rechten großen Labie im Übergang zur Gesäßhälfte eine Follikulitis, die sich zu einem kleinhandteller-großen Ulcus unklarer Genese entwickelte. Einweisung in die Frauenklinik. Gleichzeitig besteht eine Colitis, eine Proktitis und eine Analfistel. Der Zustand der Augen hatte sich beträchtlich verschlimmert und beson-ders rechts zu umschriebenen Nekrosen der Sklera ge-führt.

Durchuntersuchung:

EKS 48/94; WaR mit allen Nebenreaktionen negativ; Tuber-kulinprobe 1:10 000 fraglich positive Reaktion.

Augenbefund vom 19.12.1963:

Visus: rechts: 2,5/20 p + 1,0 cc. - $5,0/155^{\circ} = 5/7,5$ p
+ 3,5 cyl. idem Nd III in 30 cm

links: 5/5 p Gl. b. n.; + 2,5 Nd I in 40 - 30 cm.

Rechtes Auge: Diffuse Skleritis mit einem nekrotisch zerfallenden Areal von Conjunctiva und Sklera im nasalen bis limbusnahen Sklerabereich von grau-blauer Färbung. Über diesem nekrotischen Bereich fallen mehrere erhal-tene Gefäßbrücken auf. In der angrenzenden Hornhaut

Infiltrationen. Übrige Cornea klar, Vorderkammer ebenfalls normal klar und tief. Soweit beurteilbar, übrige vordere und hintere Bulbusabschnitte altersentsprechend regelrecht. Gesichtsfeldgrenzen und blinder Fleck (Goldmann I/4 und I/2) normal.

Linkes Auge: In der unteren Circumferenz diffuse Skleritis ohne Nekrosen. Die Hornhaut erscheint klar. Auf der Rückseite finden sich alte, teilweise pigmentierte Praecipitate, Tyndall positiv. Die Iris zeigt bei 9 Uhr eine zipfelförmige hintere Synechie bei Cataracta incipiens. Der übrige Befund erscheint, wie rechts, altersentsprechend.

Behandlung:

Die weitere Behandlung übernahm die Universitäts-Hautklinik. Unter einer Streptoniazid-Rimifon-Kur, Supracillin und lokal Nebacetin epithelisierte sich das Ulcus allmählich und die Umgebungsinfiltration ging langsam zurück. Auch nach Absetzen der tuberkulostatischen Therapie ging die Ausheilung komplikationslos weiter.

Unter der lokalen Therapie mit Corticosteroiden, Antibiotika, Mydriasis und Klappe klingt die Skleritis links und die Skleritis nodulosa necroticans rechts unter Vernarbung des nekrotischen Bereiches allmählich ab.

Die Probeexcision aus dem Ulcus ergab eine chronische, granulierende Entzündung mit einem zell- und kapillarreichen Granulationsgewebe, das reichlich Fremdkörper-

riesenzellen und zahlreiche polymorphkernige Leukozyten, Histiozyten und Plasmazellen enthält. Keine Epitheloidzellen.

Im Abstrich fanden sich mäßig viel Bact. Coli und reichlich Staphylococcus aureus und gramnegative Kokken der Veillonella-Gruppe.

Entlassung:

Visus: rechts: - 0,5 cyl - 0,5 90° 0,5;

links: idem.

Im ganzen reizlose Augen mit erheblicher Verdünnung der Sklera am rechten Auge. Auffallend eine Eosinophilie von 16 %.

Verlauf:

Nach 14 Tagen erneutes Aufflackern am linken Auge. Im Juli 1964 verschlechterte sich auch das rechte Auge wieder. Die weitere Behandlung durch ihren Augenarzt mit Terracortril, Hostacortin-Kristalle subkonjunktival, Tomanol-Injektionen, Irgapyrin-Tabletten und Kurzwellen ließen die Augenerscheinungen bessern mit zwischenzeitlichen Remissionen. Unter ständiger Scherofluron-Therapie sind die Augen seit August 1965 praktisch reizlos.

S e r o l o g i s c h e N a c h w e i s m e t h o d e n

Die heute in der Klinik üblichen serologischen Nachweismethoden rheumatischer Erkrankungen unterscheiden sich in zwei Gruppen, die sich aus den verschiedenen Krankheitsprozessen und ihren verursachenden Momenten herausentwickelt haben. Es ergeben sich somit Nachweisreaktionen für das akute rheumatische Fieber bzw. den vorausgegangenen Streptokokkeninfekt sowie Untersuchungsmethoden für die primär chronische Polyarthrititis (p.c.P.) sowie die Kollagenkrankheiten. Letztere beide werden ihrerseits wieder durch die Anwendung spezifischer serologischer Tests weiter differenziert.

1.) Nachweis des akuten rheumatischen Fiebers durch Streptokokkenantikörper.

Als erstes sind die Streptokokken-Antikörper zu nennen. Sie werden hauptsächlich zur Diagnostik des akuten rheumatischen Fiebers verwandt. Aber die Antistreptolysin-Reaktion (ASL-Reaktion) ergibt nicht nur bei den verschiedenen Streptokokkeninfekten sondern auch bei der p.c.P. und anderen rheumatischen Erkrankungen positive Ergebnisse. Tab. 1 zeigt den Ausfall der ASL-Reaktion bei chronischer Polyarthrititis im Vergleich zu anderen rheumatischen und nicht-rheumatischen Erkrankungen.

Erkrankung	Zahl der Fälle	Antistreptolysintiter					
		normal (200 E)		mäßig erhöht (201-499 E)		stark erhöht (über 500 E)	
		Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Chron. Polyarthrit	569	468	82,4	64	11,2	37	6,4
M. Bechterew	65	40	61,6	21	32,3	4	6,1
Lupus eryth. disseminatus	16	15	93,7	1	6,3	-	-
Periarteritis nodosa	20	16	80,0	4	20,0	-	-
Rheumatoide	27	24	88,9	2	7,4	1	3,7
Nicht-rheumat. interne Erkr. (ausge. Strept. Inf.)	1568	1432	91,4	93	5,9	43	2,7
Gesunde	200	197	98,5	3	1,5	-	-

Tab. 1: Ausfall d. ASL-Reaktion bei p.c.P. im Vergleich zu anderen rheumatischen, nicht-rheumatischen Erkrankungen und Gesunden (zit. nach MÜLLER).

Es fällt eine deutliche Erhöhung der Werte im Gegensatz zu Gesunden oder anderen - ausgenommen Streptokokkeninfekte - internen Erkrankungen nicht-rheumatischer Art auf. Speziell bei der p.c.P. jedoch gehen die Meinungen der einzelnen Autoren auseinander. SEIFERT und TICHY u.a. konnten keine Titererhöhung über die Norm feststellen. Auch SCHEIFFARTH und LEGLER erhielten normale Werte. Diesen Unterschieden liegt zumeist eine uneinheitliche Betrachtungsweise und Abgrenzung der Polyarthritiden zugrunde. So gibt die sekundär chronische Polyarthrit, die im anglo-amerika-

nischen Schrifttum überhaupt abgelehnt wird, sehrwohl im akuten Schub erhöhte Titerwerte und SCHEIFFARTH nimmt sogar bei 20 % der klinisch Gesunden eine unspezifische Erhöhung des ASL-Titers an. Der Grund hierfür seien keine methodischen Fehler, vielmehr eine latente Durchseuchung der Bevölkerung mit Streptokokken. Weiterhin geben die verschiedenen Leberparenchymschäden, Nephrosen, Pneumonien und die Lungentuberkulose erhöhte Werte ab.

Als weitere Streptokokkenantikörpernachweisreaktionen sind noch die Antistreptokinase (ASK) und die Antihyaluronidase (ASH) anzuführen. Ihr Nachweis wird nur seltener geführt, denn eine weitgehende Konkordanz mit der ASL-Reaktion macht die Bestimmung auch nicht prinzipiell notwendig. Nur in einigen seltenen Fällen wird sie bei negativem Ausfall der ASL-Reaktion zur Stützung der Diagnose zur Hilfe genommen. Allein der Verlauf der Titerkurve einer der genannten Reaktionen erlaubt irgendwelche diagnostischen Schlußfolgerungen. Zu diesem Zwecke sind mindestens drei Untersuchungen notwendig, die um 30 % nach oben oder unten voneinander differieren müssen, um als Titterschwankung zu gelten (Oker-Blom).

2.) Nachweisreaktionen für die primär chronische Polyarthritis.

Aufschlußreiche Ergebnisse werden durch Nachweis des Rheumafaktors (RF) gewonnen. Es handelt sich bei ihm um ein γ -M-Globulin, das maßgeblich bei den symmetrisch

progredient verlaufenden Polyarthritiden gebildet wird. Sämtliche Methoden zum Nachweis des RF beruhen auf seiner Fähigkeit mit menschlichem oder tierischem γ -Globulin zu reagieren bzw. eine Bindung einzugehen. Dies geschieht einerseits in den Streptokokkenagglutinationen und andererseits in der Haemagglutinationsreaktion (HAR nach WAALER-ROSE) mit ihren Modifikationen. Und drittens gelingt es durch Adsorption des γ -Globulins an Trägersubstanzen, wie Latex- oder Bentonitpartikel, die Agglutinationsvorgänge sichtbar zu machen.

Die wirksame Substanz bei der L-Agglutination (WINBALD und EDSTRÖM) sind ein "unspezifischer" streptokokkenagglutinierender Serumfaktor der Gamma-Globulinfraktion und der RF, wie LAMONT-HAVERS in seinen Versuchen darstellen konnte. Beide sind für die Reaktion notwendig. Der unspezifische Faktor - ein Antikörper nach ZIFF - ist gleichsam die Initialzündung für den Ablauf des Geschehens, während der RF entsprechend seiner Konzentration die Reaktion fördert und die Titerhöhe bestimmt. Da dieser "unspezifische" Faktor normalerweise im Serum Gesunder oder nichtrheumatischer Erkrankter in verschiedenen starker Konzentration vorhanden ist, was sich wie der "Normaltiter" der ASL-Reaktion durch die häufigen Streptokokkeninfekte in unseren Breiten erklärt, darf erst von einer gewissen Titerhöhe (1:40) an von pathologisch positivem Ausfall gesprochen werden.

Es läßt sich daher mit dieser Reaktion nicht auf den absoluten Gehalt des Serums an RF schließen. Die Ergebnisse verlaufen ziemlich gleichsinnig mit der HAR und dem Latexfixationstest.

Die heute allgemein üblichen Testverfahren zum Nachweis des RF - die HAR von WAALER-ROSE in der Modifikation von SVARTZ und SCHLOSSMANN, der Latexfixationstest (LFT), der Latextropfentest (LTT) und gegebenenfalls der Inhibitionstest nach ZIFF - dienen fast ausschließlich der Diagnostik der p.c.P. Die Angaben in der Literatur über die Resultate der einzelnen Tests schwanken teilweise erheblich. Die modifizierte HAR differiert zwischen 44 % und 94 %; der Durchschnitt liegt bei 68 %. Beim LFT liegen die Werte zwischen 40 % und 92 %, im Durchschnitt bei 77 %. Der LTT ergibt auch durchschnittlich 78 % positive Ergebnisse. Der Inhibitionstest, der leider sehr zeitraubend ist, gilt bei seinen Autoren als der empfindlichste Test zum Nachweis des RF. ZIFF wie auch HALL et al. fanden nur 5 % falsch positive Ergebnisse. MÜLLER u.a. fanden dies bei ihren Untersuchungen nicht bestätigt. Gute Ergebnisse zeigt auf alle Fälle der sogenannte Dreistufentest, der den exaktesten Nachweis für den RF darstellt, mit 99,4 % bei der klassischen Polyarthrititis und 57,9 % bei wahrscheinlicher p.c.P. Die drei Stufen sind:

1. Der LFT im Vollserum nach SINGER und PLOTZ.
2. Der LFT in der Euglobulinfraktion.
3. Der Hemmtest nach ZIFF (mod. nach HALL) mit Latexpartikeln anstatt Schafererythrozyten.

Bei negativem Ausfall der ersten Stufe wird die folgende ausgeführt und wenn diese negativ ist, kommt die dritte Stufe zur Anwendung.

Die Ursachen für den differenten Ausfall dieser Teste sind verschiedener Art. Einmal die o. a. verschiedene Auswahl des Krankengutes wegen der uneinheitlichen Definition der p.c.P. Zum anderen die unterschiedliche Empfindlichkeit der Teste und dazu die verschieden starke Konzentration des RF im Serum. So ist die HAR, auch die modifizierte, ca. 10 % weniger empfindlich als die Latexteste, was teilweise durch die fehlende Reaktivität des RF mit dem verwendeten Kaninchenserum erklärlich ist. Auch spielen Dauer und Stadium der Erkrankung ebenso eine Rolle wie das Alter der Patienten. Für die Diagnose der p.c.P. spielt die Bestimmung des RF im Initialstadium der Krankheit, das gelegentlich atypisch verläuft, eine wichtige Rolle. Der RF wird dort in 30-40 % der Fälle nachgewiesen, was bei anderen Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen nicht der Fall ist, und erlaubt so die überaus wichtige Frühdiagnose. In einem anderen Teil tritt der Faktor allerdings erst zu einem Zeitpunkt auf, an dem die klinischen und röntgenologischen Befunde die Diagnose schon gestatten. Bei negativem Ausfall der serologischen Reaktionen, aber klaren klinischen Zeichen, muß dennoch die Diagnose einer primär chronischen Polyarthritits gestellt werden. Auf die Möglichkeit, durch mehrfache und verschiedenartige serologische Untersuchungen

atypisch verlaufende Monoarthritiden, die weder klinisch noch histologisch oder röntgenologisch zu klären sind, rechtzeitig der p.c.P. zuzuordnen, weist besonders BÖNI hin. Jedoch lassen die serologischen Proben in diesen Grenzfällen den Untersucher oft im Stich.

Außer bei der p.c.P. treten auch bei anderen rheumatischen Krankheitsbildern, nichtrheumatischen Erkrankungen und sogar bei Gesunden unspezifische Reaktionen, sogenannte falsch positive Ergebnisse, auf. Der Prozentsatz ist allerdings wesentlich kleiner.

Krankheitsgruppe	Zahl der Seren	Hiervon positiv (in %)			
		HAR	LFT	LTT	Str.L-Aggl.
Andere rheumat. Erkrankungen	831	8,9	8,7	11,3	9,4
Nichtrheumat. Erkrankungen	380	4,5	7,1	11,3	8,7
Gesunde	188	4,3	2,7	7,4	4,8

Tab. 2: Positiver Ausfall der einzelnen Reaktionen bei verschiedenen Krankheitsgruppen u. Gesunden (zit. nach MÜLLER).

Wie Tab. 2 zeigt, liegen die Werte beim LTT am höchsten. LFT und L-Aggl. verhalten sich ziemlich gleichsinnig. Die HAR zeigt auch bei diesen Gruppen weniger positive Ausfälle.

Schlüsselt man die Ergebnisse bei den rheumatischen Erkrankungen weiter auf, so erstaunt, daß gerade bei Morbus Bechterew, der sich ja häufig mit an den Augen manifestiert, nur selten eine positive Reaktion gefunden wird. Die Werte liegen bei 4 - 6 %. Morbus Reiter, Arthrosen und Spondylosen, Weichteilrheumatismus und Rheumatoide erreichen gleiche Prozentzahlen. Auffallend viel positive Ergebnisse kommen beim Lupus erythematoses disseminatus mit 35,7 %, Panarteriitis mit 29,7 %, Dermatomyositis mit 14,3 % und Sklerodermie mit 35,6 % vor (MÜLLER). Bei diesen Kollagenkrankheiten im engeren Sinne wird eine dem RF ähnliche Substanz, wie sie mit dem LE-Zellfaktor beim Lupus schon gefunden ist, vermutet. Hierauf wird später noch eingegangen.

Unspezifische Reaktionen bei anderen internen Erkrankungen bewegen sich in ähnlichen Zahlenbereichen (Tab. 2). Logischerweise betrifft das besonders die primären und sekundären Makroglobulinämien. Sehr hoch ist die Zahl positiver Ausfälle bei Infekt-Hepatitis und Leberzirrhose mit 18 %. Morbus Boeck, Malignome, Lues und chronische Nierenerkrankungen haben auch in vermehrtem Maße positive Titer. Bei klinisch Gesunden liegt der Durchschnitt etwas tiefer wie aus Tab. 2 hervorgeht. Für den positiven Ausfall sind wahrscheinlich Makroglobuline vom Typ des RF (γ -M-Globuline) verantwortlich, wie sie in den Seren o.a. Krankheiten in vermehrtem Maße nachgewiesen werden.

3.) Nachweisreaktionen bei Kollagenosen.

Da für die bis heute nicht geklärte Ätiologie der Erkrankungen des Formenkreises der p.c.P. und der Kollagenosen auch teilweise Autoaggressionsvorgänge in Erwägung gezogen werden, richtete sich das Augenmerk auf die Suche nach Autoantikörpern (AAK).

Zum Nachweis von AAK gegen extrahierbare Gewebsantigene wird die passive HAR nach Boyden angewandt. Sie gilt als die empfindlichste Methode zur Erfassung sowohl kompletter als auch inkompletter AK gegen lösliche Gewebsantigene. KÖHLER erreichte im Boyden-Test von 328 Seren nur bei 11 % einen positiven Ausfall. Eine quantitative Bestimmung ist mit dieser Methode leider nicht möglich, da die Menge des an die Erythrozyten gebundenen Antigens nicht exakt berechnet werden kann. Auch für RF-haltige Seren ergeben sich insofern Schwierigkeiten, als die Gewebeextrakte Gammaglobulin enthalten können, welches mit dem RF reagiert.

AAK gegen Gewebssubstrate werden mit dem Antiglobulinkonsumptionstest (AKST) nach Steffen nachgewiesen. Hierbei wird mit einem Coombs-Serum mit bestimmtem Titer dessen Verbrauch im Vergleich zu einem Kontrollserum gemessen. Die Titerdifferenz wird an einem definierten Ery-Rh+-Anti-D-System abgelesen. Beim AKST waren bei ihm von 409 Seren 57,5 % positiv. STEFFEN erzielte bei 104 untersuchten Seren 71 % positive Ergebnisse. Bei diesem

Test zeigte sich außerdem eine deutliche Abhängigkeit des positiven Ausfalles von Stärke und Dauer der Erkrankung. Bei einer Dauer von zwei Jahren und mittleren bis starken Gelenkdeformierungen waren die Ergebnisse am besten.

Für wissenschaftliche Untersuchungen hat sich der Nachweis der Bindegewebsantikörper mittels der Fluoreszenzmethode sehr gut bewährt. Ihre Ausführung aber ist für die Praxis zu schwierig und mit zu vielen Fehlern belastet.

Eine weitere serologische Nachweismethode stellt die Komplementbindungsreaktion (KBR) dar. Sie wird nicht nur bei Infektionskrankheiten (z.B. als WaR in der Luesdiagnostik) oder bei parasitären Erkrankungen angewandt, sondern sie dient auch dem Nachweis von Organautoantikörpern. Bei der Reaktion von Antigen mit antikörperhaltigem Serum, dessen eigenes Komplement inaktiviert wurde, kommt es zu einer Bindung des zugegebenen Komplementes. Dieser Vorgang wird durch das sogenannte haemolytische System (Hammelerythrozyten-Ambozeptor) sichtbar gemacht. Es tritt keine Haemolyse der sensibilisierten Erythrozyten auf, da das Komplement, das hierfür notwendig ist, bereits verbraucht ist. Kommt es hingegen zur Haemolyse, so hat keine AG-AK-Reaktion stattgefunden.

Neben den beiden oben genannten AK-Arten gibt es noch

den LE-Zellfaktor. Dieser Faktor ist ein antinukleärer AK der Gammaglobulinfraktion, wie auch die anderen AK, und hat eine Sedimentationskonstante von 7 S. Sein Nachweis wird mit dem LE-Latextest und dem LE-Phänomen geführt. Er ist für den Lupus erythematodes disseminatus charakteristisch, kommt aber auch bei der p.c.P. vor. Beim Lupus wird der LE-Zellfaktor im Knochenmark und im Blut in 80 % der Fälle gefunden (LOHNES). Sein Auftreten zu 5 - 10 % bei der p.c.P. (LOHNES) erschwert die Abgrenzung dieser Erkrankung gegen den Lupus, der anfänglich einige gemeinsame Symptome mit ihr hat.

4.) Allgemeine, unspezifische Reaktionen.

Abschließend sind noch als allgemeine und unspezifische Untersuchungen das C-reaktive Protein (CRP) und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) anzuführen.

Das CRP ist natürlich keine für den "Rheumatismus" oder auch nur für Streptokokkeninfekte typische Substanz. Vielmehr tritt es bei allen entzündlichen oder mit Gewebszerfall einhergehenden Prozessen auf. Aber es ist heute das empfindlichste Reagenz für diese Vorgänge und wird daher zur Beurteilung des jeweiligen Stadiums der Erkrankung und des Therapieerfolges unentbehrlich. Die BKS hingegen ist meist später erhöht und sinkt erst nach dem CRP wieder ab. Anderer-

seits gibt es Fälle, bei denen sich die BKS vor dem CRP normalisiert. Jedoch verschwindet das CRP immer, ehe ASL- und ASK-Titer auf normale Werte zurückfallen. Bei der Bewertung des CRP gilt das gleiche wie bei den meisten serologischen Reaktionen: Nur der positive Ausfall macht eine verbindliche Aussage.

D i s k u s s i o n u n d V e r g l e i c h d e r e i g e n e n B e f u n d e m i t d e r L i t e - r a t u r

Die relativ einheitliche Symptomatologie, Pathophysiologie und Prognose der nekrotisierenden Entzündungen des corneo-skleralen Gewebes und der Krankheitsbilder aus den chronisch progredient verlaufenden rheumatischen Formenkreisen sowie der Kollagenosen lassen pathogenetische Zusammenhänge bei diesen Krankheitsgruppen erkennen. Besonders die prognostisch ungünstigen und häufig therapieresistenten, nekrotisierenden Skleritiden gehören hierher. Demgegenüber erscheinen die Keratomalazien einem weniger foudroyanten Verlauf zu unterliegen. Bei diesen Augenprozessen findet sich häufig eine Mesenchymhyperaktivität auch an anderen Organen. Diese Organmanifestationen laufen häufig als (meist wohl primär) chronische Polyarthritismformen ab.

Dies gilt, wenn man die Literatur durchsieht, besonders für die Skleromalacia perforans (ANDERSON und MARGOLIS; CORDELA und PERALTA; BRABANDERE, FRANCOIS und MICHOTTE; ROSENTHAL und WILLIAMS und WILLIAMS und ROSENTHAL u.a.m.), hingegen kaum für die anderen klinischen Typen nekrotisierender Skleritis. Hier fallen mehr angiitische Prozesse wie Panarteriitis nodosa, sogenannte Wegener'sche Granulomatose u.a. als Grunderkrankung auf.

Auch unsere ersten drei Patienten, deren Augenerscheinungen als zusätzliche Organmanifestation an Cornea bzw. Sklera anzusehen sind, gehören hierher. Dies wird damit begründet, daß die Patienten klinisch bereits mittlere bis schwere Formen von chronischer Polyarthritiden auf gezeigt haben. Bei Patientin 1, die eine Keratomalacia perforans aufwies, waren die schon länger bestehenden "Augenentzündungen" mit allmählicher Verschlechterung des Sehvermögens dem klinischen Erscheinungsbild der chronischen Polyarthritiden vorausgegangen. Nach CONTARDO sind die Augenerscheinungen häufig sogar ein Frühsymptom der Allgemeinerkrankung. Bei der zweiten Patientin, die ebenfalls eine Keratomalacia perforans hatte, dürften nach der Anamnese Augen- und Gelenkbeschwerden ziemlich gleichzeitig aufgetreten sein. Beim dritten Patienten hingegen bestand die Polyarthritiden schon seit 10 Jahren und die Entwicklung der geradezu klassischen Skleromalacia perforans begann erst im letzten Stadium

der Krankheit bei schwersten Deformierungen, Kontrakturrenbildungen und Inaktivität fast aller Gelenke.

Nach neuerer Ansicht (MEDAWAR und BURNET) handelt es sich bei derartigen Systemerkrankungen um eine Mutation funktionstüchtiger, antikörperbildender Zellen vom Typ der Lymphozyten, Plasmazellen und retikulären Elemente. Dies hat dazu geführt, daß das aktive Mesenchym eigene Zellproteine gewissermaßen nicht mehr toleriert und eine primäre Antikörperbildung induziert (Clonal-Selektionstheorie). Es handelt sich hier also um einen Autoaggressionseffekt ohne vorausgegangene, faßbare Antigenwirkung. Inwieweit allerdings hier auch infektallergischen Prinzipien Bedeutung zukommt, bleibt bis heute ungeklärt; besonders deshalb, weil solche Infektfaktoren in der Humanpathologie niemals ausgeschlossen werden können.

Die vierte Patientin unseres Krankengutes ließ klinisch im Endstadium jederseits eine Phthisis bulbi mit Epidermisierung der Cornea erkennen. Histologisch fand sich als Besonderheit am rechten Auge ein Granulom des Ziliarkörpers mit Riesenzellen und zentralen Nekrosen. Klinisch bot sich an diesem Auge der typische Befund einer Skleroperikeratitis progressiva. Am linken Auge zeigte sich hingegen ein "Massives Granulom der Sklera" mit vorwiegend landkartenförmigen Nekrosen und Riesenzellen, wobei histologisch ein eindeutiger Unterschied zu dem Granulom bei der vorher beschriebenen Skleromalacia

perforans festzustellen ist. Der Verlauf, der innerhalb von 5/4 Jahren zum Tode führte, die histologischen Befunde vonseiten der Augen sowie die allgemeine klinische Symptomatik lassen kaum einen Zweifel daran, daß es sich hierbei um eine "Pneumogene allgemeine Granulomatose" (P.G.), eine sogenannte Wegener'sche Granulomatose handelt. Dem steht allerdings gegenüber, daß bei der Sektion weder in Niere noch Lunge, Milz oder Leber entsprechende histologische Befunde zu erbringen waren. Allerdings wurde die Nase und deren Nebenhöhlen nicht in die Sektion mit einbezogen.

BÖKE und REICH haben kürzlich die weitgehende Ähnlichkeit der klinischen und histopathologischen Befunde der genannten nekrotisierenden Skleritiden und der Augenbeteiligung bei der Wegener'schen Granulomatose ausführlich dargestellt. Eine Unterscheidung ist ihrer Meinung erst in der Kombination der Augensymptome mit den allgemeinen Krankheitszeichen möglich. Eine kritische Durchleuchtung der Literatur unter diesen Aspekten ließ sie für einige Fälle, die auf eine "rheumatische" Genese zurückgeführt werden, als weitere ätiologische Klärung eine mehr oder minder generalisierte, primär nekrotisierende Angitis vom Typ der Wegener'schen Granulomatose annehmen. Auch LÜDERS und KLEMENS diskutieren bei der von ihnen beobachteten Skleritis nodulosa necroticans eine Wegener'sche Granulomatose.

BÖKE und REICH betonen nachdrücklich, daß die Augen in das Krankheitsgeschehen auf zwei Wegen mit einbezogen werden: per continuitatem, d.h. aus den primär erkrankten Nasennebenhöhlen lokal in die Orbita fortgeleitet und haematogen, d.h. ohne unmittelbaren Zusammenhang mit dem benachbarten rhinogenen Prozeß. Auf die eigene Beobachtung bezogen, würde der Befund am linken Auge im wesentlichen als eine Miterkrankung per continuitatem, am rechten Auge als haematogene Streuung bzw. Systemerkrankung aufzufassen sein.

In einen gewissen Gegensatz zum ophthalmologischen Schrifttum setzt sich WEGENER selbst. In einer kürzlich erschienenen Arbeit spricht er von der sogenannten Wegener'schen Granulomatose und bevorzugt die von ALTMANN und SCHICHE geprägte, neutralere und umfassendere Bezeichnung des Krankheitsbildes als "Pneumogene allgemeine Granulomatose" (P.G.). Er fordert für die Diagnose nach McDONALD und EDWARDS folgende Trias:

- a) Den primär nekrotisierend-granulomatösen Entzündungsprozeß der oberen Luftwege oder des ganzen Respirationssystems
- b) Die generalisierte, herdförmig-nekrotisierende Vaskulitis und Granulomatose
- c) Die herdförmige Glomerulitis mit Nekrosen einzelner Schlingenabschnitte.

Ferner wird betont, daß bis auf wenige Ausnahmen die Erkrankung regelmäßig innerhalb weniger Wochen bis

Monate, gelegentlich auch noch bis zu 4 Jahren nach Krankheitsbeginn zum Tode führt. Bei unbekannter Ätiologie wird auch von WEGENER eine Infektallergie für sehr wahrscheinlich gehalten, wobei das morphologische Bild von der "Menge und Giftigkeit des Antigens" einerseits und der Reaktionslage der Gewebe andererseits abhängt. Im übrigen wird von KESSELRING und ZOLLINGER sowie von WEGENER die Zugehörigkeit zu den Kollagenosen im Sinne von KLEMPERER abgelehnt.

Differentialdiagnostisch abzugrenzen wären hiervon das maligne Granulom, die allergische Granulomatose, die Panarteriitis nodosa und vielleicht noch der Erythematodes viszeralis. So werden verschiedentlich auch bei anderen angiitischen Prozessen ähnliche Augenbeteiligungen beschrieben. HARBERT und McPHERSON schildern einen Fall von Skleromalacia perforans bei Periarteriitis. APPELMANS et al. fanden als Grunderkrankung ebenfalls eine Periarteriitis und einen Lupus erythematodes disseminatus. Eine Skleritis nodulosa necroticans als Folge einer granulomatösen Angiitis wurde von GÄRTNER beobachtet.

In den seltenen Fällen, bei welchen eine sklerale bzw. corneale Reaktion ohne sichere Beteiligung anderer Organe nachweislich wird, wobei lokal gegebenenfalls eine heftige und folgenschwere Reaktion abläuft, sollte an eine isolierte Organmanifestation

einer Autoimmunisierungsfolge gedacht werden.

Hier ist wohl auch unsere fünfte Patientin einzuordnen. Im Vordergrund stand bei ihr der Augenbefund in Form einer Skleritis nodulosa necroticans am rechten Auge und einer diffusen Skleritis links. Nur das handtellergroße, landkartenartig begrenzte Ulcus unklarer Genese im Genitoanalbereich mit seiner reichlichen Bakterienbesiedlung, die Analfistel und die Colitis mit Proktitis, die nach der Anamnese zeitlich in unmittelbarem Zusammenhang mit der Augenerkrankung stehen, geben zu denken Anlaß. Eine Tuberkulose wurde damals schon nahezu ausgeschlossen, wenn auch eine tuberkulostatische Behandlung durchgeführt wurde, die den damaligen Kenntnissen bezüglich der Pathogenese derartiger Augenerkrankungen durchaus entsprach. Da die verschiedenen Erkrankungen derselben Person sicherlich in einem inneren Zusammenhang stehen, bietet sich zu deren Erklärung ein infekt-allergisches Geschehen an, wobei sehr oft der Infektion mit β -haemolisierenden Streptokokken, die hier allerdings nicht nachgewiesen wurden, besondere Bedeutung zukommen kann. Unter der Voraussetzung, daß zwischen bakteriellen Proteinsystemen und proteinen Faktoren der Cornea und Sklera immunologische Identität oder Teilidentität besteht, führt die primäre Heterosensibilisierung zu einer spezifischen Antikörperbildung gegen sämtliche Bakterieneiweiße; somit also auch gegen Proteinfrak-

tionen, die mit der körpereigenen Substanz identisch sind. Solche Vorgänge sind von den Polysacchariden des Endo- und Myokardes, der Synovia und der Nierenglomerula, die mit den entsprechenden Mucopolysacchariden der Bakterien identisch sind, bekannt. Auf diese Weise wird eine primäre Antigen-Antikörperreaktion mit Manifestation an den zunächst ungeschädigten Organproteinen, hier der Cornea und Sklera, im Sinne eines Autoaggressionsmechanismus ausgelöst und weiter unterhalten. Daraus würde sich mühelos der progrediente Charakter erklären lassen. BÖKE und REICH erwähnen in diesem Zusammenhang noch eine allergisch-hyperergische Reaktion gegen Drogen wie Sulfonamide, Antibiotika, Butazolidin u.a. Als ursächlichen Faktor lehnen WEGENER et al. diese Drogen ab mit der Begründung, daß derartige Erkrankungen schon vor der Ära der Antibiotika und Sulfonamide bestanden haben. Aber ihre unterstützende Wirkung wird durchaus betont. Das Ausmaß der "Sensibilisierung" würde bei diesen immunpathologischen Vorgängen die Intensität und Ausdehnung der nekrotisierenden Entzündungen bestimmen.

Hierher passen sicher auch die Beobachtungen von WOLTER und BOLDT, die von einem 41-jährigen Mann mit Skleromalacia perforans berichten, und von FARNARIER und HERVOUET, die einen ebenfalls erst 40-jährigen Mann mit einer Keratomalacia perforans beschreiben. Beide Patienten waren außer den oculären Befunden anscheinend ganz gesund.

Auffallend war weiterhin bei ihnen der frühe Zeitpunkt der Erkrankung, denn zumeist treten diese Augenerscheinungen um das 50. bis 60. Lebensjahr auf. Ebenfalls ohne klinisch faßbare extraoculäre Symptome waren die Fälle von PAUFIQUE und MOREAU (Skleromalacia perforans), PETROHELOS und WOLTER (Nekroskleritis nodosa) und WOLTER und LANDIS (Massives Granulom).

Als Konsequenz dieser Beobachtungen sollte eine frühzeitige augenärztliche Untersuchung sowohl bei bestehender als auch bei beginnender chronischer Polyarthritis sowie der anderen Kollagenosen veranlaßt werden. Umgekehrt sollte bei jedem Verdacht einer nekrotisierenden Entzündung des corneo-skleralen Gewebes der rheumaserologische Diagnostik wesentlich größere Bedeutung zugemessen werden als dies bisher geschehen ist. Insbesondere müssten gezielte serologische Nachweise zum Ausschluß spezifischer Organautoantikörper gemacht werden. Hierfür kommen, wie oben erwähnt, der Antiglobulinkonsumptionstest nach Steffen, der Boyden-Test und die Komplementbindungsreaktion unter Verwendung des entsprechenden antigenen Materials in Frage.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Ätiologie der nekrotisierenden Skleritiden und der Keratomalazie ist noch weitgehend ungeklärt. Drei eigene Beobachtungen (zweimal eine Keratomalacia perforans und einmal eine Skleromalacia perforans) lassen anamnestisch in Übereinstimmung mit der Literatur einen Zusammenhang mit der chronischen Polyarthrititis erkennen. Es wird eine Zusammenfassung der üblichen rheumaserologischen Nachweisverfahren gegeben, ihre Aussagekraft geprüft und auf ihre Bedeutung verwiesen.-

Weiter konnte bei einer Patientin an einem Auge ein "Massives Granulom der Sklera" und am anderen eine "Skleroperikeratitis progressiva" gesehen werden. Der allgemeine klinische Verlauf und die histologischen Befunde der Augen machen eine "Pneumogene allgemeine Granulomatose" nach WEGENER wahrscheinlich. Bei dieser Erkrankung wird eine Infektallergie diskutiert, was auch ganz besonders für eine weitere Beobachtung, eine isoliert aufgetretene Skleritis nodulosa necroticans zur Diskussion steht. Gezielte Nachweise zum Ausschluß spezifischer Organautoantikörper, wie der Antiglobulinkonsumptions-test u.a., können hier wahrscheinlich weiterhelfen.

L i t e r a t u r

- ALTMANN, H.W. u. SCHICHE, H.: Beitr. path. Anat. 121, 211 (1959)
- ANDERSON, B. u. MARGOLIS, G.: Scleromalacia perforans Amer. J. Ophth. 35, 917 (1952)
- APPELMANS, M., MICHIELS J. u. VEREECKEN, E.: Skléromalacie associée aux collagenoses. Bull. Soc. Belge. Ophthal. 124, 912 (1960)
- BÜKE, W. u. REICH, H.: Augenbeteiligung bei der Wegener'schen Granulomatose. Klin. Mbl. Augenhk. 151, 802 (1967)
- BÜNI, A.: Klinik der p.c.P. und ihrer Grenzfälle unter besonderer Berücksichtigung der serologischen Probleme. Schweiz. med. Wschrft. 90, 755 (1960)
- BONAVOLONTÁ, A.: Cheratomalacia perforante bilaterale in sogelto affetto da poliartrite cronica primaria-adensplenomegalica. Arch. Ottalm. 61, 241 (1957)
- BOYDEN, S. V.: The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid on subsequent hemagglutination by antiprotein sera. J. exp. Med. 92, 107 (1951)
- BRABANDERE, J. de, FRANCOIS, P. u. MICHOTTE, L.J.: Skléromalacie rhumatismale. J. belge. Méd. phys. Rhum. 17, 11 (1962)
- BRENT, L. u. MEDAWAR, B. P.: A new approach to the "typing" problem. Brit. med. J. 2, 269 (1963)
- BURNET, F. M.: a) The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge: University press 1959
b) Autoimmune disease experimental and clinical. Proc. roy Soc. Med. 55, 619 (1962)

- CONTARDO, R.: Evolution of the Collagen Diseases.
A. M. A. Arch. of Ophthal. 56, 568 (1956)
- CORDELA, M. u. PERALTA, S. : Scleromalacia perforante
associata a poliartrite reumatica. Ann. Ottal.
91, 12, 1221 (1965)
- DERBY, G. S. u. VERHOEFF, F. H.: Massive Granulom of
the sclera with report of an unusual case.
Arch. Ophthal. 45, 20 (1916)
- FARNARIER, G. u. HERVOUET, F.: Kératomalacie perforante.
Perforation cornéenne spontanée récidivante
et symétrique. Ann. d'Ocul. 197, 1033 (1964)
- FRANCESCHETTI, A. u. BISCHLER, V.: La sclérite nodul-
aire nécrosante et ses rapports avec la
scléromalacie. Ann. d'Ocul. 183, 737 (1950)
- GÄRTNER, J.: Skleritis nodulosa necroticans als Folge
einer riesenzellhaltigen granulomatösen
Angiitis. Klin. Mbl. Augenheilk. 134, 505
(1954)
- HALL, A. P. et al: The latex agglutination and inhi-
bition reactions. J. Med. 258, 731 (1958)
- HARBERT, F. u. McPHERSON, S. D.: Scleral necrosis in
periarteritis nodosa. Amer. J. Ophth. 30,
727 (1947)
- HIPPEL, E. v.: a) Beiträge zur pathologischen Anatomie
seltener Augenerkrankungen. v. Graefes Arch.
Ophthalm. 105, 1037 (1921)
b) Ein neuer Fall von maligner Skleritis
und Uveitis. v. Graefes Arch. Ophthalm. 116,
312 (1926)
- HOEVE, J. van der: Scleromalacia perforans. Arch. Ophth.
2, 4733 (1931)
- KESSELRING, F. u. ZOLLINGER, H. K.: Erg. inn. Med. 16,
41 (1961)

- KLEMENS, F. u. LÜDERS, C. J.: Die rheumatoiden granulomatös-nekrotisierenden Skleritiden und Episkleritiden. v. Graefes Arch. Ophthalm. 165, 545 (1962-63)
- KÖHLER, W.: Serologie der rheumatischen Erkrankungen. Ambrosius Barth-Verlag Leipzig 1963, 3. Auflage
- LAMONT-HAVERS, R. W.: Nature of serumfaktor causing agglutination of sensitized sheep cells and group A hemolytic streptococci. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 88, 35 (1955)
- LOHNES, H.: ABC des Rheumatismus. Alma mater-Verlag Konstanz 1967, 2. Auflage
- MCDONALD, J. B. u. EDWARDS, R. W.: J. Amer. Med. Ass. 173, 1205 (1960)
- MEDAWAR, P. B.: The immunology of transplantation. Harvey Lecture 52, 44 (1956)
- MÜLLER, W.: Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen, Bd. XII: Die Serologie der chron. Polyarthritiden. Springer-Verlag 1962
- OKER-BLOM, N.: Serological studies in rheumatoid arthritis. Med. Exp. Fenn. 26, 77 (1958)
- OSTRIKKER, P. J., OSTRIKKER, M. u. LASKY, M. A.: Kératite et sclérite associées au syndrome de Felty. Arch. Ophthalm. 54, 858 (1955)
- PAUFIQUE, L. u. MOREAU, P. G.: La scleromalacie perforante aspect histologique traitement par greffe scleral. Ann. d'Ocul. 186, 1065 (1953). Ref. Zbl. ges. Ophth. 62, 295 (1954)
- PETROHELOS, M. A. u. WOLTER, J. R.: Necroscleritis nodosa. Arch. Ophth. 55, 221 (1956)

- ROCHAT, G. F.: Scleritis necroticans. Nederl.tijdschr. geneesk. 77, 1935 (1933)
- ROSE, H. M., RAGAN, C., PEARCE, E. u. LIPMANN, M. O.: Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 68, 1 (1948)
- ROSENTHAL, J. W. u. WILLIAMS, G. T.: Scleromalacia perforans as a complication of rheumatoid arthritis. Amer. J. Ophthal. 54, 862 (1962)
- SCHEIFFARTH, F.: Die Bedeutung der Antistreptolysinreaktion und der Waaler-Rose-Reaktion bei akuter und chron. Polyarthritis. Z. f. Rheumaforsch. 16, 352 (1957)
- SCHEIFFARTH, F. u. LEGLER, L.: Serolg. Erfahrungen mit der Antistreptolysinreaktion bei akutem und chron. Gelenkrheumatismus. Ärztl. Wschr. 6, 660 (1951)
- SCHLODTMANN, W.: Über sulzige Infiltration der Conjunctiva und Sklera. v. Graefes Arch. Ophthal. 43, 56 (1897)
- SEIFERT, H. u. TICHY, H.: Die Antistreptolysinreaktion in der Differentialdiagnose rheumat. Erkrankungen. Z. ges. inn. Med. 8, 794 (1953)
- SINGER, J. M. u. PLOTZ, C. M.: The latex fixation test. Amer. Med. Z. 21, 888 (1956)
- STEFFEN, C.: Bericht über den Nachweis sessiler Antikörper an Gewebs- und Blutzellen durch Antihumanglobulinablenkung. Klin. Wschr. 33, 134 (1955)
- SVARTZ, N. u. SCHLOSSMANN, K.: a) The agglutinating factor für sensitized sheep erythrocytes in serum and joint fluid from rheumatoid arthritis patients. Ann. rheumat. Dis. 9, 377 (1950)

- b) The hemagglutination test with sensitized sheep cells in rheumatoid arthritis and some other diseases. Acta med. Scand. 142, 420 (1952)
- SZILY, A. v.: Das Krankheitsbild der Skleroperikeratitis mit bes. Berücksichtigung ihrer Beziehung zur Tuberkulose. Beitr. klin. Tbk. 63, 947 (1926)
- VERHOEFF, F. H. u. KING, Z.: Scleromalacia perforans. Arch. of Ophth. 20, 1013 (1938)
- WAALER, E.: On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. Acta. path. microbiol. scand. 17, 172 (1940)
- WEGENER, F.: Die pneumogene allgemeine Granulomatose (P.G.) - sogenannte Wegener'sche Granulomatose. Im Lehrbuch der "Speziellen Pathologischen Anatomie" von E. KAUFMANN und M. STAEMMLER. Walter de Gruyter u. Co., Berlin 1967, Erg. Band I/1/1
- WILLIAMS, G. T. u. ROSENTHAL, J. W. : Scleromalacia perforans as a complication of rheumatoid arthritis: Report of a case and observations concerning therapy. Ann. intern. Méd. 51, 801 (1959)
- WINBLAD, S. u. EDSTRÖM, G.: Studies on the agglutinins against hemolytic streptococci in rheumatic diseases. Acta path. microbiol. scand. 25, 715 (1948)
- WOLTER, I. R. u. BOLDT, H. A.: Scleromalacia perforans, Amer. J. Ophth. 55, 922 (1963)
- WOLTER, J. R. u. LANDIS, Ch. B.: Zur Klinik und Pathologie des massiven Granuloms der Sklera. Klin. Mbl. Augenhk. 132, 59 (1958)
- ZIFF, M.: The agglutination reaction in rheumatoid arthritis. J. chron. Dis. 5, 644 (1957)

ZIFF, M. et al.: Agglutination and inhibition by Serum-
globulin in the sensitized sheep cells
agglutination reaction in rheumatoid
arthritis. Amer. J. Med. 20, 500 (1956)

Herrn Prof. Dr. med. E. Schreck darf ich für die Überlassung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. J. Wollensak, der mir trotz seiner vielen Arbeit stets hilfreich beratend zur Seite stand.

L e b e n s l a u f

Am 27. Januar 1942 wurde ich, Jörg Rainer Klitzsch, als Sohn des Augenarztes Dr. med. Helmut Klitzsch und seiner Frau, der Augenärztin Dr. med. Irmgard Klitzsch, geb. Neumeister, in Bayreuth geboren.

1948-52 besuchte ich die Volksschule und anschließend bis 1961 das Humanistische Gymnasium in Bayreuth. Im Anschluß daran leistete ich freiwillig 18 Monate Wehrdienst mit Abschluß als Leutnant d. Res.

Studiumbeginn im Sommer 1963 an der Universität Erlangen-Nürnberg bis zum Physikum im Sommer 1965.

Zum ersten klinischen Semester ging ich nach Innsbruck, das zweite klinische Semester studierte ich in Marburg und zum dritten klinischen Semester war ich erneut in Innsbruck. Die übrigen drei klinischen Semester verbrachte ich wieder an der Universität Erlangen-Nürnberg, an der ich auch mein Staatsexamen abgelegt habe.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
